

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-246235

(43) 公開日 平成7年(1995)9月26日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 L 27/00

識別記号

G

F

庁内整理番号

F 1

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平8-65661

(22) 出願日 平成6年(1994)3月9日

(71) 出願人 000006877

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 石川 烈

東京都文京区湯島1-5-45 東京医科歯

科大学歯学部内

(72) 発明者 木下 淳博

東京都文京区湯島1-5-45 東京医科歯

科大学歯学部内

(72) 発明者 小田 茂

東京都文京区湯島1-5-45 東京医科歯

科大学歯学部内

(74) 代理人 弁理士 森田 薫一 (外1名)

(54) 【発明の名称】 骨形成用移植体

(57) 【要約】

【目的】 骨形成用移植体を提供する。

【構成】 骨誘導因子(BMP)と二相性リン酸カルシウム(BCP)とを含んで構成される。

【効果】 生体内で速やかに骨形成を誘導し、新生骨に徐々に置換し、移植体の残存を完全に無くするかあるいは最小限に抑え、良好な骨組織を形成することができ、抗原性等の点で安全で、適応時の操作性及び整形性にも優れている。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 骨誘導因子と二相性リン酸カルシウムとを含むことを特徴とする、骨形成用移植体。

【請求項2】 二相性リン酸カルシウムが、ヒドロキシアパタイトとβ-トリカルシウムホスフェートとを合計で90重量%以上含み、それらのヒドロキシアパタイトとβ-トリカルシウムホスフェートとの重量比が50:50~10:90である、請求項1に記載の骨形成用移植体。

【請求項3】 骨誘導因子が、ヒト骨誘導因子をコードする塩基配列を含む組換えDNAを含有する形質転換体によって産生された組換えヒト骨誘導因子(rhBMP)である、請求項1又は2に記載の骨形成用移植体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、骨形成用移植体に関する。特に、二相性リン酸カルシウムからなる担体に骨誘導因子を担持してなる骨形成用移植体に関する。

## 【0002】

【従来の技術】骨誘導因子(bone morphogenetic protein:BMP)は、皮下組織又は筋組織内の未分化間葉系細胞に作用して、これを軟骨芽細胞又は骨芽細胞に分化させ、軟骨又は骨を形成させる活性タンパク質である。BMPは、ウシ脱炭骨基質中に存在する異所性骨誘導活性を示す物質として発見されたが、純粋に単離されず、具体的な構造は未解明のままであった。しかし、遺伝子工学の技術により、ヒトBMPをコードする遺伝子がクローニングされ、アミノ酸配列が明らかになった。また、ヒトBMPは、アミノ酸配列が相同性を有する複数の近縁タンパク質からなる一群のファミリーを構成することも判明し、多数の種類の組換えヒト骨誘導因子(rhBMP)が創製されてきた(Science Vol. 242, pp. 1528-1534 (1988); Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 87, pp. 2220-2224 (1990); Progress in Growth Factor Research, Vol. 1, pp. 267-280 (1989); 特表平2-500241号、特表平3-503649号、特表平3-505098号、WO91/18098、WO92/05199、WO93/09229の各公報)。また、形質転換体による生産も行われている。

【0003】前記のBMPを利用して、骨又は軟骨の損傷、欠損あるいは形成不全等の治療を行う方法は、そのBMPの構造が未解明であった頃から種々提案されており、組換えヒトBMPの生産に伴って更に盛んになっていく。BMPを利用する際には、BMPを単独で局所に埋植して骨形成を誘導させることが極めて困難であるので、一般的には、BMPを担体に担持させた形で局所に埋植する。これは、BMPによる局所での骨誘導には数

日ない数週間が必要であり、少なくともその間にBMPを拡散させずにその局所に留めることが主要な目的である。このように、BMP用担体はBMPと共に生体内に埋植されるので、BMP活性を損なわずに、低毒性、低発癌性及び低抗原性等の特性を有することが要求され、更に入手容易性や、場合により生分解性を有することも望まれる。既に提案されている技術としては、例えば、セラミックス材料支持体にBMPとコラーゲン担体とを含浸させた移植体(特開昭60-253455号公報)や、rhBMPと多孔性生体分解性ポリマーと自家血とからなる組成物(アメリカ特許第5,171,579号明細書)等がある。しかし、これらの移植体は抗原性等の安全性、手術時の操作性、整形性等の点で更に改善が望まれるものであった。

【0004】一方、歯や骨の欠損部分を補填する無機炭素結体として、二相性リン酸カルシウム(Biphasic Calcium Phosphate:BCP)を用いることが知られていた(特開平3-94761号公報;歯科ジャーナル,36(2):167-177,1992)。BCPは、ヒドロキシアパタイト(HA)とβ-トリカルシウムホスフェート(β-TCF)との炭素結体である。その結晶構造はX線解析パターンによってヒドロキシアパタイト(HA)相とβ-トリカルシウムホスフェート(β-TCF)相との混合体であることも確認されており、更に、ヒドロキシアパタイトとβ-トリカルシウムホスフェートとの混合比を調節して種々のBCPを調整することができる。前記の特開平3-94761号公報は、ヒドロキシアパタイト(HA)とβ-トリカルシウムホスフェート(β-TCF)との重量比が2:8~8:2で、両者の合計が90重量%以上である顆粒状炭素・BCPが、充分な生体親和性と、骨との活発な置換作用を有しているを記載している。しかし、BCP補填補綴材を用いると骨形成の立ち上がりはかなり遅く、初期段階ではBCP補填補綴材を用いていないコントロール試験よりも骨形成量が逆に少なくなる(前記の歯科ジャーナル)。従って、充分な骨形成を得るには長期間を必要とするという欠点があった。なお、このBCPをBMPの担体として用いることは従来全く知られていなかった。むしろ、BCPの構成成分であるヒドロキシアパタイトにBMPを担持させても、BMPが急速に拡散して骨誘導が生じないことが報告されていた(Takaoka, et al, Clin. Orthop. 234:250-254, 1988)。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者は、BMP用担体として求められる前記の特性を有し、しかも適応時の操作性や整形性に優れた担体に関する研究を行ったところ、従来はBMP用担体として使用されなかったものないBCPが極めて優れた担体であると共に、BCP上にBMPを担持してなる骨形成用移植体は生体内で速やかに

骨形成を誘導することができることを見出した。この点は、ヒドロキシアパタイトとBMPとの組み合わせでは骨誘導が生じないとする従来の知見から判断すると、驚くべきことである。従って、本発明の目的は、生体内で速やかに骨形成を誘導し、しかも新生骨に徐々に置換し、移植体の残存が無い或は最小限に抑えられた、良好な骨組織を形成し得る移植体であって、抗原性等の点で安全で、しかも適応時の操作性、整形性に優れた骨形成用移植体を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】前記の目的は、本発明による、骨誘導因子(BMP)と二相性リン酸カルシウム(BCP)とを含むことを特徴とする、骨形成用移植体によって達成することができる。

【0007】以下、本発明を詳細に説明する。本発明の移植体は、主に生体内で骨(軟骨を含む)を形成すべき部位に移植して使用する。本発明の移植体を生体内に移植すると、埋植した局所でBMPが作用して骨形成を誘発する。BCPは、このBMPを局所に留め、望ましい形態の骨を形成させるデリバリー・システムの役割を果たしながら、それ自体も徐々に生体内で吸収を受け、新生骨に置換される。BCPは、ヒドロキシアパタイト相に由来する骨伝導能とβトリカルシウムホスフェート相に由来する生体内吸収性を併せもち、BMPに骨形成の場を与え、骨誘導能を有効に発現させると共に、徐々に新生骨と置換されることにより、その後の残存する移植体に起因する感染症等の影響を受けにくい生体由来の既存の骨と同等の良好な骨組織を形成させる。また、BCPは、それ自体免疫反応を生じない安全性の高い相体であると同時に、BMPの担体としてコラーゲン等と組み合わせなくても骨形成を誘導することができ、安全性の面で有利である。更に、BCPはその多孔性の性状により、BMPの担持性が良好であると共に、BMPにその骨形成に好適な微小環境を付与する点で有利である。また、本発明の移植体は手術時の調製が容易であり、操作性及び整形性にも優れている。

【0008】本発明で使用するこのことできる骨誘導因子(BMP)は、未分化の間葉系細胞に作用して、これを軟骨細胞や骨芽細胞へ分化させ、軟骨又は骨を形成させる活性を有するタンパク質であらば特に限定されず、その調製方法も限定されない。しかし、免疫性等の臨床上の安全性及び品質の安定した材料を量入に入手することができる点で遺伝子組換え技術により製造されたヒトBMPが好ましい。すなわち、ヒト骨誘導因子をコードする塩基配列を含む組換えDNAを含有する形質転換体(細胞又は微生物)を培養し、それら形質転換体によって産生された組換えヒト骨誘導因子を単離、精製して調製した組換えヒト骨誘導因子(rhBMP)である。これらのヒト骨誘導因子(rhBMP)としては、例えば、rhBMP-2、rhBMP-3、rhBMP-4

(rhBMP-2Bともいう)、rhBMP-5、rhBMP-6、rhBMP-7、rhBMP-8、rhBMPのヘテロダイマー又はこれらの改変体や一部欠損体を挙げるることができる。これらのタンパク質を単独で又は2種以上の混合物として用いることができる。

【0009】これらのrhBMPは、哺乳動物細胞(例えば、CHO細胞)、微生物(例えば、大腸菌)又は酵母細胞等で発現したものであることができる。既に大量生産法及び精製法が確立しているrhBMPとしてはrhBMP-2があるが、その他のrhBMPを同様に製造し、精製して用いることができる[Progress in Growth Factor Research, Vol. 1, pp. 267-280 (1989)]。既に知られている精製rhBMP-2は、N末端アミノ酸配列が異なる複数の単量体からなる成熟ペプチドであって、分子量約30,000の二量体タンパク質である。それぞれの単量体は、Asn<sup>98</sup>残基にハイマンノース型の糖鎖を有している[Abstract Sixth Interaction Symposium of the Protein Society, San Diego, CA (1992)]。

【0010】本発明で使用するこのことできる二相性リン酸カルシウム(BCP)も特に限定されるものではないが、ヒドロキシアパタイトとβトリカルシウムホスフェートとを合計で90重量%以上含むBCPは生体親和性が良好であり好ましい。ヒドロキシアパタイトは、本来的に良好な骨伝導能を有しているが、生体内では吸収されにくい。一方、βトリカルシウムホスフェートは、骨伝導能は低いが生体内で吸収される。従って、ヒドロキシアパタイトとβトリカルシウムホスフェートとの構成比を変化させることにより、前記のとおり、BCPの骨伝導性と生体内吸収性とを適切に調節することができる。

【0011】本発明の移植体で用いるBCPは、ヒドロキシアパタイトの骨伝導性を維持しつつ、しかもBMPによって誘導される新生骨と良好に置換する程度の吸収性を有していることが好ましい。こうした好ましい特性を有するBCPでは、ヒドロキシアパタイト/βトリカルシウムホスフェート比(重量)が、50/50ないし10/90の範囲内にある。更に、ヒドロキシアパタイト/βトリカルシウムホスフェート重量比が約30/70以下になると移植されたBCPの大部分が生体内で吸収され、約20/80以下では完全に生体内で吸収されるので特に好ましい。前記の重量比が50/50を超えると新生骨内部のヒドロキシアパタイトの残留量が増加し、リモデリング等による骨吸収や感染症の原因となり、一方、10/90未満になるとヒドロキシアパタイトの骨伝導能が不十分となるので好ましくない。

【0012】BCPは、公知の方法で調製することができる(特公昭60-25383号、特公昭60-507

44号、特開平3-94761号、特開平3-137079号、特開平4-2355号、特開平5-117056号又は特開平5-161707号各公報）。例えば、ヒドロキシアパタイトとβ-トリカルシウムホスフェートを約1100～1200℃の焼成段階で混合させて調製する。

【0013】前記の方法により、BCPは、通常は多孔質顆粒体として調製される。この多孔質顆粒状BCPをそのまま本発明移植体の担体として用いることができる。顆粒状担体の大きさは特に制限されないが、移植体を調製及び移植する際の操作性や適応性の点から、好ましくは約5mm以下、より好ましくは100～1000μm、特に好ましくは400～600μmである。また、多孔質顆粒状担体の比表面積も特に制限されないが、BMPの担持効率や骨形成の場を提供する点から、好ましくは約0.3m<sup>2</sup>/g以上、より好ましくは0.5～1.0m<sup>2</sup>/g、特に好ましくは0.7～0.8m<sup>2</sup>/gである。

【0014】BCPを、所定の形状を有する多孔質ブロック状成形体として得ることもでき、この多孔質ブロック状成形体は本発明移植体の担体として用いることができる。多孔質ブロック状成形体は、公知の方法で、前記のヒドロキシアパタイトとβ-トリカルシウムホスフェートとから焼成により直接形成するか、又は顆粒状BCPを再焼成して調製することができる。この多孔質ブロック状成形体は、調製時に形状を調整するだけでなく、成形後（特に、移植時）にも簡単に所望の形状に変えることができる。多孔質ブロック状成形体の大きさや形状は移植部位や移植目的に応じて適宜調整すればよい。また、比表面積も特に限定されないが、前記の多孔質顆粒体と同様の理由で、前記と同様の範囲であるのが好ましい。

【0015】前記のBCP担体にBMPを担持させて、本発明の移植体を調製する方法は特に制限されるものではなく、例えば、適当な液体中のBMP溶液（又は懸濁液）をBCP担体に浸漬、含浸、噴霧、塗布又は滴下等の方法により添加し、続いて、乾燥（好ましくは減圧又は凍結乾燥）して容易に所望の移植体を得ることができる。好適には減圧下も含浸させた後に凍結乾燥する。いずれの場合も、BMPの活性を失わせることなく、BCPの多孔質部分の全体にBMPをほぼ均一に分散させることのできる方法が好ましい。こうして、多孔質顆粒状担体からは多孔質顆粒状移植体を得ることができ、多孔質ブロック状担体からは多孔質ブロック状移植体を得ることができる。更に、前記の多孔質顆粒状移植体の一群を、生体内で数時間若しくは数日以内に迅速に分解する生体適合性の適当な容器、例えば、カプセル（例えば、ゼラチンカプセル、ソフトカプセル等）、袋状のシート（例えばゼラチン膜）に収納して、あるいは同様の生体分解性シート等に入れて、手術時の操作性に優れたパッ

ケージ移植体とすることもできる。

【0016】更に、本発明の移植体は、前記の多孔質顆粒状BCPにBMPを付与する前、後又は同時に増粘剤を加え、所望の形状に成形した固体、半固体、粘土状、ペースト状、又は高粘性流動体の凝集体であることもできる。増粘剤としては、生体適合性、安全性、及び好ましくは生体分解性を有し、顆粒状BCPと共に所望の凝集体を成形することのできるものである限り特に制限はないが、例えば、セルロース系高分子化合物、例えばヒドロキシアロビルメチルセルロース、ヒドロキシアロビルセルロース又はカルボキシメチルセルロース；ポリ乳酸（PLA）、ポリグリコール酸（PLG）、又はこれらのコポリマー（PLGA）；ポリ乳酸（PLGA）；ポリグリコール酸（PLG）又はこれらのコポリマー（PLGA）とポリエチレングリコール（PEG）とのコポリマー；ヒアルロン酸；アルギン酸；ゼラチン；フィブリン糊；又はコラーゲン等を挙げることができる。

【0017】前記の多孔質顆粒状担体に増粘剤を加える方法も特に制限されるものではなく、例えば、前記のBMPの担持方法と同様に、適当な液体中の増粘剤溶液（又は懸濁液）を担体に浸漬、含浸、噴霧、塗布又は滴下等の方法により添加し、続いて、乾燥（好ましくは減圧又は凍結乾燥）すればよい。好適には減圧下も含浸させた後に凍結乾燥する。いずれの場合も、BMPの活性を失わせることなく、BCPの多孔質部分の全体に増粘剤をほぼ均一に分散させることのできる方法が好ましい。こうして、本発明による凝集体状移植体を得ることができる。

【0018】移植体のBMPの担持量は、骨形成を引き起こすのに必要最小限のBMP濃度（最小骨形成発現濃度）より多ければよい。BMP濃度の増加にともなって骨形成量は増加するが、ある値以上では骨形成量はほぼ一定となる。一般にこの骨形成量は、移植体の大きさ（又は顆粒状移植体群の占める体積）にほぼ一致する。すなわち、過度に濃度を増加しても移植体の大きさ以上の骨は形成されない。

【0019】適当な濃度のBMPを含んだ移植体を埋植して形成される骨の大きさや形状は、移植体の大きさ及び形状に原則として依存する。従って、具体的な混合比やBMP濃度は、BCPの種類、形状、多孔性の程度、移植体の適用部位、好ましい骨形成速度等に応じて適宜決定することができる。例えば、顆粒状BCP担体とrhBMP-2を用いて本発明移植体を調製する場合には、rhBMP-2を1μg/形成すべき骨又は軟骨の容量1ml以上、好ましくは5～1,000μg/同1ml、より好ましくは10～300μg/同1mlの量で担持させるのが好ましい。

【0020】本発明の移植体は、前記以外の成分を含有することができる。それらの所望成分として、具体的には、安定化剤、保存剤、可溶化剤、pH調整剤又は増粘

剤等を挙げることができる。また、骨又は軟骨形成に有用な追加成分、例えば、リン酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト等のミネラル成分、骨若しくは軟骨形成補助因子等の作用促進成分、フィブロネクチン、オステオネクチン、又は非抗原性のIBM（不溶性骨マトリックス）等を含むこともできる。これらの所望成分は、本発明移植体を製造する好適な段階で、適宜に好適な方法により添加することができる。

【0021】本発明の移植体は、使用時に調製されてもよい、あるいは調製後使用時まで適切な条件下で保存されてもよい。本発明の移植体は、各種の骨又は軟骨の欠損を修復するために、当該分野に知られた方法で、患部に移植することができる。すなわち、従来知られている移植体と同様に、生体に適用することができ、その目的、用途、適応部位、患者の状態等に応じて、当業者の常法に従って適宜適用することができる。

【0022】本発明の移植体は、前記のように形成される新生骨の形状を実質的に規定する。すなわち、その移植体の形状に対応して骨形成が生じる。具体的には、本発明移植体が埋植された部位において、移植体周囲に集まったマクロファージによりBCPが徐々に貪食吸収され、BMPにより誘導された新生骨に置換される。従って、骨形成を期待する形状に沿って、本発明の移植体を成形することが望ましい。また、本発明の移植体は、移植手術後の取り出し手術の必要がない。

【0023】本発明による前記の各種の移植体は、それを単独で用いるだけでなく、それらを任意に組み合わせる用いてもよい。また、本発明移植体と別の已知移植体とを組み合わせる用いてもよい。例えば、人工インプラント材料の周囲に、本発明による顆粒状移植体及び/又はブロック状移植体を付着させて移植することができる。特に歯科領域の適用においては、本発明による顆粒状移植体とGTR法の併用が効果的である。更に、人工歯根を埋植する際に、骨穿孔部との接触部に本発明移植体を付着させることも有効である。本発明移植体の局所への固定、形状の維持あるいは強度が十分でない場合には、他の已知の補強材を併用することもできる。補強材は、例えば、移植体を固定するための生体適合性の膜、例えばコラーゲン膜やGTR法に用いるゴアテックス膜又はポリ乳酸膜等、あるいは本発明移植体と生体内組織（特に骨）との固定具、例えば金属プレート、骨結合用ピン又は固定釘等であり、これらの補強材は、必要があれば、骨形成後に、外科的に取り除くこともできる。また、他の已知の移植体と併用して用いてもよい。

【0024】

【実施例】以下、実施例によって本発明を更に具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

#### 実施例1

##### (1) 移植体の調製

BCP担体としては、β-トリカルシウムホスフェート80%とヒドロキシアパタイト20%とを焼成段階（焼成温度1150℃）で混合させて製造した顆粒状BCP（粒径：4.20～59.0μm；比重：3.1；比表面積：0.076m<sup>2</sup>/g；日本特殊陶業KK製）を用い、BMPとしては、山之内製薬より提供されたrhBMP-2のアルギニン（0.5M）/L-ヒスチジン（10mM）水溶液（pH6.5）を用いた。BCP顆粒約700μlを、rhBMP-2水溶液（rhBMP-2の配合量：50μg及び10μg）に減圧下で約1時間浸漬させた後、凍結乾燥を行い顆粒状移植体を得た。この2種類の移植体をセラチンカプセルに入れて、移植試験実施時まで-20℃で保存した。

##### 【0025】(2) 骨形成試験

Wistar雄性ラット（7週齢）（各群5匹）の背部に皮膚切開を入れ、皮下の疎性結合組織内に、前記(1)で調製した移植体の入ったカプセルを移植埋入した。コントロールとしては、rhBMP-2を担持していないBCP顆粒のみを封入して含むカプセルを同様に移植した。移植から3週間経過後、背部皮膚を丁寧に剥離し、移植体を一塊として取り出し、直ちにホルマリン固定を行い、その後、X線撮影を行った。適法に従って脱灰パラフィン切片を製作し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して、光学顕微鏡にて観察した。

##### 【0026】(3) 結果

rhBMP-2を50μg配合した移植体を埋植した群では5例全例において、骨様組織の形成が観察された。骨様組織のほとんどの場合は、細胞を中心に球状に形成された小さな骨様組織の集団と、その集団に連続した層板構造を有する新生骨組織として観察された。この1例の顕微鏡写真を図1に示す。rhBMP-2を10μg配合した移植体を埋植した群では5例中1例において、一部のBCP顆粒中央部に上記と同様の骨様組織の形成が見られたが、他の4例においては明らかな骨様組織の形成は認められなかった。コントロール群においては、明らかな骨様組織の形成は認められず、BCP顆粒内に多数の細胞が、BCP顆粒周囲に多核の巨細胞が観察された。上記試験で、主に顆粒中央部に、小さな骨様組織の集団が観察され、その集団のいくつかに連続した顆粒間相当部に比較的分化した新生骨組織が観察されたことから、本発明の多孔質移植体を移植した場合、最初に小さな球形の骨様組織が移植体内部に形成され、その後、周囲にさらに分化した骨組織が形成されたと考えられる。上記の異所性骨誘導モデルにおいて、移植からわずか3週間後上記のような骨形成が観察され、しかも生体内で低炎症であることが確認された。従って、本発明移植体は、生体内で速やかに骨形成を誘導し、しかも新生骨に徐々に置換し、移植体の残存を完全に無くすかあるいは最小限に抑えることができ、良好な骨組織を形成することができ、しかも抗原性等の点で安全であること

が示された。なお、実施例1(1)で調製した顆粒状移植体を、歯周病によって生じた歯槽骨の欠損部に補填して適用することもできる。更に、GTR法を併用して前記の顆粒状移植体を固定してもよい。

#### 【0027】実施例2

(1) 移植を行う骨欠損の形状に合わせて成形した円柱状の多孔質BCPブロックに、rhBMP-2のアルギニン(0.5M)-L-ヒスチジン(10mM)水溶液(pH6.5)を、rhBMP-2の100μg/BCPブロック1mlの量で減圧下に浸漬させ、続いて凍結乾燥を行い、ブロック状移植体を調製する。こうして得られたブロック状移植体を、骨欠損部に補填して適用することができ、更にこのブロック状移植体と残存骨とを金属プレートで固定してもよい。

(2) 実施例1(1)と同様のBCP顆粒に、rhBMP-2とアトロコラーゲンを含む水溶液を減圧下で浸漬させ、凍結乾燥を行い、顆粒状移植体を調製する。

(3) 実施例1(1)と同様のBCP顆粒に、rhBMP-2を含む水溶液を浸漬させ、乾燥させた後に、粘性のあるポリ乳酸(分子量650)-ポリエチレングリコール(分子量200)ブロック共重合体(PLA-PEG)を加えて、高粘性ゲル状移植体を調製する。

(4) PLA-PEGに代えてカルボキシメチルセルロースを用いること以外は前記実施例2(3)と同様の操作により、粘土状の移植体を調製する。

#### 【0028】

【発明の効果】本発明移植体は、生体内で速やかに骨形成を誘導し、しかも新生骨に徐々に置換し、移植体の残存を完全に無くするあるいは最小限に抑え、良好な骨組織を形成することができ、抗原性等の点で安全で、しかも適応時の操作性及び整形性に優れている。従っ

て、外傷、疾病又は先天性の欠陥等によって引き起こされた各種の骨又は軟骨の欠損を修復するために、当該分野に知られた方法で患部に適用することができる。本発明移植体は生体内に移植された際に、起炎性が低く生体適合性に優れている。また、新生される骨と生体内の既存の骨との連続性も良好であり、自然に近い状態で骨又は軟骨の修復が可能になる。本発明移植体は、各種の分野に適用することができ、例えば、骨折等の外傷、腫瘍あるいは炎症性、変性ないし壊死性骨疾患等の疾患、脳外科あるいは整形外科手術等の手術に伴う採骨等による骨又は軟骨の欠損部位の修復、各種骨折の治療促進、人工関節、人工骨若しくは人工歯根等の人工インプラント周囲での骨の形成、人工インプラント使用時の固着促進、脊椎固定促進、脚延長等の整形外科分野における骨の補填、軟骨の再生、関節の再建、形成外科分野での骨又は軟骨の補填、あるいは歯科領域での骨、軟骨又はセメント質の修復やインプラント使用のための骨の増大等に好適である。

【0029】本発明移植体のうち、顆粒状移植体及び凝集体移植体は、特に骨又は軟骨の小規模な欠損の修復、各種骨折の治療促進、あるいは歯科領域における骨、軟骨又はセメント質の修復やインプラント使用のための骨の補充等、移植体の固定が容易な骨(軟骨)欠損に対して有用性が高い、一方、大規模な骨欠損、一定の強度を必要とする部位、あるいは特定の形状の維持が必要とされる部位における骨欠損に対しては、成形されたブロック状移植体を用いるのが有利である。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1で実施した、rhBMP-2(50μg)配合移植体を埋植したラットにおける骨形成組織像を示す図面に代わる写真である。

【図1】

寫真代用器



寫 真

## TRANSPLANTING BODY FOR OSSIFICATION

**Publication number:** JP7246235 (A)

**Also published as:**

**Publication date:** 1995-09-26

 JP3424049 (B2)

**Inventor(s):** ISHIKAWA RETSU; KINOSHITA ATSUSHIRO; ODA SHIGERU +

**Applicant(s):** YAMANOUCHI PHARMA CO LTD +

**Classification:**

- **International:** A61L27/00; A61L27/00; (IPC1-7): A61L27/00

- **European:**

**Application number:** JP19940065661 19940309

**Priority number(s):** JP19940065661 19940309

**Abstract of JP 7246235 (A)**

**PURPOSE:** To obtain a transplanting body for forming good osteotissues by depositing bone induction factors on a carrier consisting of dimorphic calcium phosphate, thereby rapidly inducing ossification in a living body and gradually substituting the bone with neobones. **CONSTITUTION:** This transplanting body for ossification includes the bone induction factors (BMP) and the dimorphic calcium phosphate (BCP). The dimorphic calcium phosphate to be used has good bioaffinity and is more preferable when the dimorphic calcium phosphate contains hydroxy apatite and beta-tricalcium phosphate at  $\geq 90\text{wt}\%$  in total. The weight ratios of the hydroxy apatite and the beta-tricalcium phosphate are within a range of 50/50 to 10/90. The bone induction factors are the recombinant human bone induction factors (rhBMP) prep'd. by culturing transformers (cells or microorganisms) contg. recombinant DNA including basic arrangement to code the human bone induction factors and isolating and refining the recombinant human bone induction factors produced by these transformers.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide